

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
[Direktor: Prof. Dr. W. Löffler].)
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Wuhrmann.)

Die dysproteinämische Myokardose beim Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Pius Tomaschett

von Trun (Kt. Graubünden)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler

Zürich 1952



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Dem Andenken meiner Eltern



Einleitung.

Der klinische Begriff des «*Myokardschadens*» umfaßt eine ganze Reihe von morphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen am Herzmuskel und seinem Reizleitungssystem, die pathogenetisch aus den verschiedensten Ursachen sich entwickeln können. Vom praktischen Standpunkt aus, um des Ordners willen als Ausgang für neue Erkenntnisse und ganz besonders im Hinblick auf die Therapie, besteht das Bestreben, gewisse immer wiederkehrende Auswirkungen als Einheit oder Syndrom abzugrenzen.

So hat *Wuhrmann* (20) im Sommer 1950 aus der Fülle der, in ihrer Kausalität uneinheitlichen, Schäden des Myokardes eine besondere Gruppe herausgehoben, deren Ätiologie auf eine gemeinsame Ursache zurückgeführt werden kann, und diese Gruppe das «*Myokardose-Syndrom*» benannt.

Seither versteht man unter diesem neuen Begriff jene krankhaften Symptome des Kreislaufes als Ausdruck der gestörten Funktion der Herzmuskulatur, denen als gemeinsame Ursache und Prinzip der Gruppierung ganz allgemein eine Stoffwechselstörung, speziell eine *Dysproteinämie* (*Wuhrmann* und *Wunderly*, 19), zugrunde liegt. Diese krankheitsbedingten, primären oder sekundären Alterationen der Bluteiweißkörper müssen deutlich ausgebildet sein und über längere Zeit dauern, damit dieser humoral bedingte, funktionelle Stoffwechselschaden am Herzen entstehe.

Die Eigenschaften der *Dysproteinämie* entscheiden auch über das Ausmaß der *Myokardose-Symptome*, die anfänglich ein nur *funktionelles* und somit *reversibles Geschehen* darstellen, das sich im Laufe der Jahre, bei ständiger Einwirkung der veränderten

und verschobenen Bluteiweißkörper und unter zusätzlichen Faktoren, sich anatomisch fixiert. Zunächst führt die Alteration der Blutproteine im Zusammenhang mit Veränderungen der übrigen chemischen Blutbestandteile, insbesondere der Elektrolyte, zu einer Permeabilitätsstörung an den Wänden der Kapillargefäße — von *Zollinger* als Dysorose benannt — und zu einem zellfreien, rein serösen Exsudat ins Interstitium. Diese Erscheinung, die *Wuhrmann* (20), in Anlehnung an die *Eppingersche* Auffassung der «Albuminurie ins Gewebe», als eine «Proteinurie ins Gewebe» bezeichnete, muß sich, je nach ihrem Grade, als leichtere oder schwerere Störung auf die Herzmuskulatur auswirken. Verschwindet aber die Noxe, in vorliegendem Falle die Dysproteinämie, innert nützlicher Frist, so sind die pathologischen Zustände einer Rückbildung fähig, und nur bei jahrelangem Fortbestehen der Schädlichkeit entwickelt sich das anatomische Bild der *Myokardfibrose* als endgültige Antwort darauf.

Auf Grund dieser Erkenntnisse ist überall dort das Syndrom der Myokardose zu erwarten, wo die Voraussetzungen für eine länger dauernde Störung der Verhältnisse im System der Bluteiweißkörper in qualitativer bzw. quantitativer Art gegeben sind. Man muß es aber suchen, weil die Myokardose keine obligate und zwangsläufige Folgeerscheinung der Dysproteinämie darstellt, sondern lediglich ein fakultatives Geschehen ist.

Infolgedessen kommen in erster Linie die Krankheiten der Leber in Betracht, weil dieses Organ im Stoffwechsel des Eiweißes und bei der Entstehung der Bluteiweißkörper eine zentrale Stellung einnimmt, und es macht dabei keinen Unterschied, ob die Leberkrankheit primärer oder sekundärer Art ist.

So konnte *M. Oppenheim* (14) an 168 Fällen von Lebercirrhose aus der Medizinischen Klinik der Universität Zürich fast bei 100% das Vorliegen einer Myokardose feststellen und die deutliche Korrelation zwischen dem Grade der anatomischen Veränderungen, der Störung der eiweißchemischen Verhältnisse und der Intensität der krankhaften Herzsymptome aufzeigen. *S. Niggli* (12) fand die Bluteiweißverhältnisse bei klinischer Rechtsdekompensation mit Leberstauung sehr häufig im Sinne einer Hypoproteinämie verändert. Diese Gegebenheiten gehen auch aus den Arbeiten von *Lasch* (9), *Emrich* (3) und *Lyon* (10) hervor. Aus einer solchen wechselseitigen Wirkungsweise zwischen Herz und Leber kann ein *Circulus vitiosus* sich entwickeln, und es wird dabei schwer

zu eruieren sein, von welchem dieser Organe der resultierende Zustand seinen Ausgang nahm.

Bei dieser Betrachtungsweise lenkte *Wuhrmann* (22) die Aufmerksamkeit auf die enge Verwandtschaft des *nephrotischen Syndromes* mit dem Symptomenkomplex der Myokardose, indem er die Ursache dieser beiden Zustände gemeinsam auf die Veränderung der Plasmaeiweißkörper im Blute zurückführen konnte, die über den Mechanismus des Dysorose einerseits zu einer Proteinurie ins Glomerulum und anderseits ins Interstitium des Myokardes führt.

Eine andere Gruppe von Krankheiten, die als Ausgangspunkt zu einer Myokardose von Bedeutung sein kann, bilden die chronischen Magen-Darm-Affektionen, insbesondere durch ihre Resorptionsstörungen, wie *J. Pelaez Redondo* (15) diese Verhältnisse bei der Sprue, Colitis ulcerosa gravis und verwandte Krankheiten aufzeigen konnte.

Fragestellung.

Der Diabetes mellitus in seiner schweren Form ist wohl in erster Linie eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, zieht aber zugleich den Eiweiß- und Fettstoffwechsel in Mitleidenschaft. Durch die übermäßige Bildung von niederen Fettsäuren bei der Azidose und deshalb besonders in den bedrohlichen Zuständen des diabetischen Komas werden die Elektrolyte des Körpers in den Mechanismus dieser pathologischen Zustände einbezogen. Durch Polyurie und Erbrechen werden dem Körper wertvolle anorganische Stoffe entzogen, und dieser Verlust, insbesondere der Chlor- und Kaliumionen, bedingt eine Dehydratation und führt zur Exsikkose. Andererseits bestehen wiederum bestimmte Relationen der Elektrolyte zu den kolloidchemischen Bestandteilen des Blutplasmas, denen in feiner Regulation die Erhaltung des kolloidosmotischen Druckes aufgetragen ist.

J. Pomeranze (16) wies bei 255 Diabetikern in 66% deutliche Störungen der Serumkolloide nach. In der Häufigkeit fand er die Hyperlipämie an erster Stelle, die verantwortlich gemacht wird für die beim Diabetiker frühzeitig auftretende Arteriosklerose, in deren Rahmen die Koronarsklerose erscheinen kann mit all den gefürchteten Auswirkungen aufs Herz. Außerdem liegt in einer groben und langdauernden Störung dieser blutchemischen Verhältnisse, wie sie in der kompensierten oder dekompenzierten Azi-

dose des Diabetikers vorkommen, ein weiterer Weg offen für die Ausbildung einer Dysproteinämie, die ihrerseits zum Symptomenkomplex der Myokardose führen kann.

Letztere Vermutung bildet die Hypothese für die vorliegende Arbeit, die sich zur Aufgabe stellt, zu untersuchen, *ob und wie oft eine Dysproteinämie beim Diabetes mellitus vorkommt* und in ihrem Gefolge das Myokardose-Syndrom erscheint. Sollte dies tatsächlich der Fall sein, und decken sich Dysproteinämie und pathologischer Herzbefund in bezug auf Dauer und Intensität, so kommen ihre kausalen Zusammenhänge um so deutlicher zum Vorschein.

Beobachtungsgut und Methoden.

Zur Untersuchung standen die Diabetiker-Krankengeschichten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich zur Verfügung. Zunächst mußte eine Auslese derjenigen Fälle getroffen werden, die im Sinne unserer Fragestellung als «reine Fälle» zu gelten haben. Dabei verblieben zur genaueren Untersuchung:

50 Patienten, davon: 28 Männer
22 Frauen.

8 Patienten waren mehrmals auf der Klinik, so daß
64 Klinikaufenthalte berücksichtigt werden konnten.

Diese Krankengeschichten stammen alle aus den letzten 6 Jahren, denn es war nicht möglich, frühere Jahrgänge zu berücksichtigen, weil verschiedene Untersuchungen der Bluteiweißkörper erst seit dieser Zeit zu Standardmethoden für die Erfassung der dysproteinämischen Zustände in der Klinik Anwendung fanden. Einzig bei den Patienten, die mehrere Aufenthalte in der Klinik durchmachten, wurden auch die Aufzeichnungen aus früheren Jahren zur Beurteilung des Verlaufes zugezogen.

In der Symptomatologie des Diabetes mellitus wurde immer wieder auf das häufige Auftreten der Arteriosklerose schon im frühen Alter hingewiesen und mit der bestehenden Hypercholesterinämie und Lipämie ursächlich in Zusammenhang gebracht. In vorgerücktem Alter und bei gleichzeitigem Bestehen einer Dysproteinämie wäre es deshalb unmöglich zu entscheiden, ob der eventuell erhobene pathologische Herzbefund durch die Koronarsklerose oder, nach vorliegender Hypothese, durch die Alteration der Blutproteine bedingt ist. Deshalb konnten nur solche Patienten

zur Beobachtung herangezogen werden, die das 40. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten (mit Ausnahme einer einzigen Patientin, die 43 Jahre zählte). Die jüngsten unserer Diabetiker waren 16jährig. Klinische Anhaltspunkte für das Bestehen einer Coronarsklerose bestanden bei keinem der Fälle.

Weil man bei der Auslese der «reinen Fälle» im besonderen darnach trachten mußte, alle Eiweiß-Störungen anderer Genese auszuschalten, wurde nicht nur der Grundkrankheit, sondern auch den Nebenfunden Aufmerksamkeit geschenkt und jede Komplikation, an denen der Diabetes mellitus ja so reich ist, ausgeschlossen, sofern diese imstande gewesen wäre, die Blutproteine in Mitleidenschaft zu ziehen. So wurden alle Fälle übergangen, die nur den leisesten Verdacht auf Nephrosklerose aufkommen ließen, dann alle Lebercirrhosen und Hepatitiden, ferner auch alle Komplikationen tuberkulöser Natur, alle Infektionskrankheiten, Furunkulosen und andere Infekte. Afebrilität galt als Voraussetzung.

Die Gründe, die zum Eintritt in die Klinik führten, waren Einstellung und Begutachtung des Diabetes mellitus sowie die Behandlung präkomatöser und komatöser Zustände. Als Nebenfunde, die für unsere Betrachtungsweise irrelevant sind, waren Polyneuritis diabetica, Adipositas, Scabies und psychische Störungen, wie Psychoneurosis und Psychopathie verzeichnet.

Da die Dysproteinämie und letzten Endes auch die Myokardose definitionsgemäß in Abhängigkeit mit der Dauer der Grundkrankheit stehen, erschien es praktisch vorteilhaft, die durch Auslese gewonnenen Fälle in 2 Gruppen zu trennen. Die Bedingungen des Diabetes mellitus, die für das Zustandekommen der Bluteiweißverschiebungen verantwortlich zu machen sind, können eben im Verlaufe der Krankheit mehr oder weniger plötzlich als Coma diabeticum eine solche Intensität erlangen, daß sie den ursprünglichen Zustand um ein Mehrfaches übertreffen. Es kann deshalb für die Ausbildung der Dysproteinämie nicht gleichgültig sein, ob und in welchem Grade diese Veränderungen im Elektrolythaushalt vorkommen und eine Aufteilung dieser Patienten, wie sie in Tab. I durchgeführt ist, erweist sich als zweckmäßig, um die Entstehungsdauer auseinanderzuhalten.

Aber schon ohne daß die Stoffwechselstörung des Diabetes mellitus ihren Gipfel im Coma diabeticum erreichen muß, unterliegt sie gewissen Schwankungen. Die von ihnen Befallenen werden im klinischen Sprachgebrauch als leichte, mittelschwere und

TABELLE I.
Gruppeneinteilung und Geschlechtsverteilung.

		Männer	Frauen	Total
Gruppe 1	Diabetes mellitus	16	11	27
	Coma hypoglycaemicum	5	—	5
	zusammen	21	11	32
Gruppe 2	Praecoma diabeticum	7	8	15
	Coma diabeticum	7	10	17
	zusammen	14	18	32

schwere Diabetiker bezeichnet. Als Kriterium für diese Einteilung kann die für die Dauereinstellung notwendige Insulinmenge gelten:

Leichter Diabetes: kein Insulin oder 10 E. pro die.

Mittelschwerer Diabetes: 15—40 E. Insulin pro die.

Schwerer Diabetes: 45 und mehr E. Insulin pro die.

In Berücksichtigung der durchgeführten Gruppeneinteilung im Zusammenhang mit dem Grade des Diabetes ergibt sich die Tatsache, daß in der zweiten Gruppe, die alle Fälle mit Coma diabeticum umfaßt, nur schwere Diabetiker sich befinden. Überhaupt machen diese schwerwiegenden Formen in vorliegendem Beobachtungsgut die Mehrzahl aus, was aber nicht verwunderlich ist, denn es ist längst bekannt, daß ein Diabetes, der in früher Jugend auftritt, also in dem Alter, den diese Zusammenstellung berücksichtigt, als viel ernster zu beurteilen ist als der erst in vorgerücktem Alter auftretende Diabetes. Dies ist auch der Grund, warum viel eher der Intensitätsgrad der Krankheit ins Auge zu fassen ist, mehr oder weniger unabhängig von der Zeit, die verflossen ist, seit der erstmaligen Erfassung des Diabetes beim einzelnen Patienten. Diese Frage von primordialer Bedeutung bei der Erfassung der Dysproteinämie, zum Beispiel hepatogener Genese, steht hier an Bedeutung hinter der Intensität zurück, weil das Ausmaß der endokrinen Störung, in der gleichen Zeitspanne bei dem einen Patienten schnell und bei dem anderen langsam vor sich gehen kann. Für sich allein betrachtet, enthält die erste Gruppe, neben 6 leichten Fällen, ungefähr gleich viele mittelschwer- und schwerkranke Patienten (siehe auch Tab. IX, S. 235).

Das Erfassen der Dysproteinämie ist mit einer einzelnen der vielen biochemischen Eiweißreaktionen und Bestimmungsmethoden nicht möglich, denn auch die gravimetrisch bestimmten Werte

des Gesamteiweißes sind, sogar im physiologischen Normalbereich, noch kein strikter Beweis für das Vorhandensein einer Euproteinämie. Infolge des einseitig inversen Regulierungsmechanismus, der zwischen Albuminen und Globulinen besteht, wird sich bei Zunahme einer oder mehrerer Globulin-Unterfraktionen immer eine Hypalbuminämie einstellen, so daß, trotz mengenmäßiger Verschiebung der Unterfraktionen, eine quantitative Änderung der Gesamteiweißwerte nicht unbedingt vorzuliegen braucht. In einem solchen Falle vermögen nur die qualitativen Reaktionen die Alteration der Blutproteine aufzudecken, indem sie erlauben, aus der Änderung verschiedener Plasmaeigenschaften auf die gestörte Relation der Fraktionen untereinander zu schließen.

Grundlegend für den Nachweis der Dysproteinämie in quantitativer Hinsicht ist neben der gravimetrischen oder refraktometrischen Bestimmung des Gesamteiweißes das elektrophoretisch gewonnene Kurvenbild, das in optischer Aufzeichnung die Wanderungsgeschwindigkeit dieser Ampholyte im elektrischen Felde wiedergibt, eine Differenzierung ihrer Komponente erlaubt und zudem die Menge der Unterfraktionen zu berechnen gestattet. Qualitative Abweichungen von der Euproteinämie werden in einer gesteigerten oder verminderten Flockungsbereitschaft als Ausdruck der veränderten Kolloidstabilität nachgewiesen durch die Senkungs-Reaktion, die Cadmium-Trübung, die Takata-Reaktion, die Hitzekoagulation und das Nephelogramm sowie mittels einer Reihe ähnlicher Methoden.

Für praktische Verhältnisse genügt es allerdings, aus all diesen Methoden eine Auswahl zu treffen, die imstande ist, die quantitativen Abweichungen aufzuzeigen. In vorliegender Arbeit wurden deshalb vier Reaktionen berücksichtigt, nämlich:

1. die gravimetrische Gesamteiweiß-Bestimmung,
2. das Weltmannsche Koagulationsband,
3. die Cadmium-Trübungsreaktion,
4. die Senkungs-Reaktion,

wobei die Bewertung der einzelnen Resultate, in Übereinstimmung mit den Werten in den Arbeiten von *Niggli* (12), *Oppenheim* (14) und *Pelaez Redondo* (15), nach der Skala von *Wuhrmann* (19) vorgenommen wurde. (Vgl. *Wuhrmann* und *Wunderly*: Die Blut-eiweißkörper des Menschen, Benno Schwabe, Basel, 2. Aufl. 1952.)

Diese Konstellation ist hinreichend zur Erfassung der Dysproteinämie. Neben den quantitativen Werten aus der Gesamt-

eiweißbestimmung gibt die Senkungs-Reaktion ihrerseits Aufschluß hauptsächlich über die Veränderungen bezüglich der Fibrinogenfraktion, während das Weltmann-Band und die Cadmium-Reaktion, die im Blutserum vorgenommen werden, die Relationen zwischen den Albuminen und Globulinen aufzudecken vermögen. Letztere beide sind so aufschlußreich, weil sie wie eine empfindliche Waage in zwei Richtungen auszuschlagen vermögen. So ist das Weltmann-Band verkürzt bei jeder Zunahme der α - oder β_1 -Globulin-Fraktion und verbreitert bei Erhöhung der γ -Quote, in welchem Falle auch die Cadmium-Reaktion eine verminderte Stabilität der Blutproteine anzeigt. Der Nachteil besteht dabei in der Möglichkeit der Maskierung pathologischer Verhältnisse, wenn Verkürzung und Verbreiterung im Gleichgewichte stehen, aber jede andere, positiv ausfallende Bluteiweißreaktion vermag diese Verschleierung aufzudecken. Diese, durch Experiment und langjährige Erfahrungen gewonnenen Erkenntnisse erlauben, auf die komplizierten Methoden der Elektrophorese und des Nephelogramms im Einzelfall zu verzichten.

K. Mellinghoff u. Mitarb. (23) fanden in $\frac{2}{3}$ der von ihnen untersuchten und komplikationsfrei befundenen Zuckerkranken pathologische Elektrophoresediagramme. Unter Berücksichtigung der übrigen Labilitätsproben konnten sie diese Fälle unter dem Reaktionstyp des Leberparenchymschadens im Schema der Wuhrmannschen Reaktionskonstellationen des Bluteiweißbildes einreihen, wie dies auch Greif und Moro (24), ergänzt durch die nephrotische Konstellation, zeigen konnten.

Die elektrokardiographischen Kurven wurden mit dem großen Siemens-Elektrokardiographen aufgenommen und zeigten neben den drei klassischen Extremitätenableitungen und dem Herzschall in den älteren Krankengeschichten nur die Thoraxableitungen V_2 und V_4 . In den letzten Jahren der betreffenden Beobachtungszeit wurde die Brustwandexploration ausgiebiger und durchwegs mit den Ableitungen V_1 — V_6 durchgeführt.

Ergebnisse.

A. Die Dysproteinämie.

Für das Zustandekommen einer Myokardose wird definitionsgemäß eine Alteration der kolloidchemischen Plasmabestandteile des Blutes gewissermaßen als eine erste Stufe in der Pathogenese

postuliert, die, ihrem Verhalten entsprechend, in den verschiedenen Bluteiweißreaktionen zum Ausdruck kommt. Berücksichtigt wurden die bei Klinikeintritt erhobenen Befunde bzw. die auf der Höhe des Coma diabeticum registrierten Werte.

1. Gesamt-Eiweiß.

Die Gesamteiweißwerte im Serum wurden nach der Makro-Kjeldahlschen Methode bestimmt, und die damit gravimetrisch bestimmten Werte schwankten von 5,3 bis 9,0 g%. Der Mittelwert lag bei 6,6 g%, d. h. an der unteren Grenze der Norm. 15 Fälle wiesen physiologische Werte auf; bei 11 *Patienten* wurde eine Hypoproteinämie mäßigen bis starken Grades gefunden, während 8 *Patienten* die obere Grenze der Norm überschritten. Die Verteilung ist aus Tab. II ersichtlich.

TABELLE II.

Gesamteiweißbestimmungen in 34 Fällen von Diabetes mellitus.

	Grad	Bewertung	Fälle	
vermindert	{ stark	5,1—5,9 g%	8	} 11
	{ mäßig	6,0—6,4 g%	3	
Norm		6,5—7,5 g%	15	15
vermehrt	{ mäßig	7,6—8,0 g%	4	} 8
	{ stark	8,1—9,0 g%	4	

In der ersten Gruppe, die keine Fälle mit diabetischem Koma enthält, zeigte sich eine deutliche Tendenz zur Hypoproteinämie. Die Werte schwankten zwischen 5,6 bis 7,7 g%, wobei nicht ganz die Hälfte unterhalb der Norm sich bewegte und nur 2 Fälle mäßig die physiologische Breite überstiegen. Die leichten Fälle von Diabetes befanden sich alle im Normalbereich, während die mittelschweren und schweren Fälle die ganze Schwankungsbreite machten.

Bei der zweiten Gruppe, die komatöse *Patienten* umfaßt, war die Schwankung viel ausgeprägter. Die Fälle zogen mit regelmäßiger Verteilung von 5,3 bis 9,0 g% hinauf. Die gelegentlich vorkommende Hyperproteinämie ist in Wirklichkeit nur eine scheinbare, weil sie durch *Hämokonzentration* als direkte Folge der *Exsikkose* entstanden ist und eine vorübergehende Erhöhung der Hämoglobinwerte bis 115% und der Erythrocytenzahlen bis 6,5 Mill./cmm verursachte.

2. Das Weltmann-Band.

Einen Einblick in die qualitativen Veränderungen der Bluteiweißkörper, auch beim unkomplizierten Diabetes mellitus, vermag das Weltmann-Band zu vermitteln. Die Schwelle der Hitze-koagulation des Serum-Calciumchlorid-Gemisches schwankt dabei in weiten Grenzen, und alle Übergänge, von einer starken Verkürzung (bis 0,50‰ CaCl_2) bis zur starken Verbreiterung (bis 0,15‰ CaCl_2) sind vorhanden. Von den Fällen, die sich im Normalbereich bewegen, sind alle bis auf zwei sogenannten «verschleiert». Tab. III gibt diese Verhältnisse wieder.

TABELLE III.
Verhalten des Weltmann-Bandes bei 59 Diabetikern.

	Grad	Bewertung	Fälle	
verkürzt	{ stark	— 0,50‰ CaCl_2	2	13
	{ leicht	— 0,40	11	
Norm		0,30—0,25	2	28
verschleiert			26	
verbreitert	{ mäßig	0,20—0,175	12	18
	{ stark	— 0,15	6	

Im Gegensatz zu den Gesamteiweiß-Bestimmungen herrscht hier in der ersten Gruppe eine größere Mannigfaltigkeit vor. Die Reaktion schlägt sowohl nach links wie nach rechts, unabhängig von der Schwere des Diabetes, viel weiter als in der zweiten Gruppe aus, und alle Werte im Normalbereich sind als verschleiert zu betrachten. Bei den komatösen Zuständen bewegen sich mehr als die Hälfte zwischen 0,30 und 0,25‰ CaCl_2 , darunter zwei nicht verschleierte Fälle. Weder die Links- noch die Rechtsverschiebung ist so deutlich ausgeprägt wie in der ersten Gruppe.

Dieses verschiedenartige Verhalten der Gesamteiweißwerte und des Weltmann-Bandes bringt die Tatsache zum Ausdruck, daß die Störung der Blutproteine vorerst in den Unterfraktionen sich abspielen kann, ohne den Gesamteiweißwert zu beeinflussen. Infolge des einseitig inversen Regulationsmechanismus zwischen Albuminen und Globulinen kann eine Verschiebung des Gesamtwertes zunächst noch verzögert werden, bis dann, im Laufe der Zeit oder durch die Katastrophe eines Komas, diese Regulation nicht mehr genügt und die Störung zusätzlich auch in der quantitativen Gesamteiweißbestimmung faßbar wird.

3. Die Cadmium-Reaktion.

Die von *Wuhrmann* und *Wunderly* im Jahre 1944 angegebene Cadmium-Reaktion ist eine Schnellmethode zur Prüfung der Kolloidstabilität des Serums und vermag, gleich wie das Weltmann-Band, nach zwei Seiten auszuschlagen. Dabei gilt die Tropfenzahl der 0,4%igen CdSO_4 -Lösung, die notwendig ist, um 0,4 ccm frisches Serum deutlich zu trüben, als Maß für die Kolloidstabilität der Blutproteine. Wie aus Tab. IV zu ersehen ist, sind ungefähr $\frac{1}{3}$ der Reaktionen negativ, d. h. normal; 4 Patienten weisen eine verminderte und 7 Patienten eine erhöhte Stabilität der Blutproteine auf.

TABELLE IV.

Die Cadmium-Reaktion bei 48 Diabetikern.

Grad	Bewertung	Fälle
Verminderte Kolloidstabilität	bis 4 Tropfen CdSO_4	4
Norm	5—7 Tropfen	37
Erhöhte Kolloidstabilität	8 und mehr Tropfen	7

Bei den reinen Diabetesfällen, die nicht durch das Coma diabeticum kompliziert sind, konnte eine erhöhte Stabilität in keinem Fall nachgewiesen werden. Die meisten Fälle bewegen sich im Bereiche der Norm, und nur 4 Reaktionen sind positiv, d. h. brauchten nur 4 Tropfen bis zum Erscheinen der Trübung.

Anders verhalten sich die Patienten der Gruppe 2. Hier ist die Tendenz zur erhöhten Stabilität augenfällig, denn die Zahl der notwendigen Tropfen steigt bis auf 11. Bei keiner der durchgeführten Reaktionen wurde die Trübung schon mit 4 Tropfen erreicht; hingegen weisen 7 Patienten eine erhöhte Stabilität der Bluteiweißkörper auf. Diese eher seltene Erscheinung in der pathologischen Symptomatologie der Blutproteine, die außer im Coma diabeticum auch bei gewissen Formen der Plasmocytome und der Makroglobulinämien vorkommen kann, deutet auf eine Vermehrung der β_1 -Globuline hin (*Wuhrmann* und *Wunderly*, 19).

4. Die Senkungs-Reaktion.

Die Senkungs-Reaktion, die neben anderen Faktoren wesentlich auch von den grobdispersen Phasen der Bluteiweißkörper abhängig ist, vermag somit auch über die kolloidchemischen Blutbestandteile auszusagen. Diese an sich unspezifische Reaktion ist ihrer Einfachheit wegen sehr verbreitet, und da sie auch die älteste der «Eiweißreaktionen» darstellt, hat es nicht an Untersuchungen

über ihr Verhalten beim Diabetes mellitus gefehlt. Verschiedene Autoren, wie *Nitzescu* und *Missir* (13), *Wisselinck* (18), *Bertram* (2) und *Eschbaum* (4), fanden beim Diabetes und im Koma die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten beschleunigt, im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Ginsburg* und *Remen* (17). Auch *Essellier*, *Jeanneret* und *Koszewski* (5) fanden in den Fällen von Coma diabeticum aus der Universitätsklinik Zürich meist eine starke Beschleunigung der Sedimentationsgeschwindigkeit, ohne aber eine gesetzmäßige Beziehung zur Letalität nachweisen zu können.

Bei der Auswahl vorliegender Fälle wurden alle Komplikationen, die einen Einfluß in dieser Richtung haben könnten, ausgeschaltet; dennoch zeigt Tab. V in der Regel eine Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit, die vereinzelt sehr hohe Grade schon im ersten Stundenwert erreichen kann. 11 Fälle befinden sich innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite.

TABELLE V.

Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten bei 64 Fällen von Diabetes mellitus (davon 32 Coma-Patienten).

	Grad	Bewertung	Fälle	
Norm		0—6 mm	11	11
erhöht	leicht	7—14	28	53
	stark	15—29	15	
	sehr stark	30 und mehr	10	

In der ersten Gruppe sind 7 von 32 Fällen im Normalbereich. Meist ist eine Senkungserhöhung mäßigen Grades festzustellen, und nur in einem Fall übersteigt sie 35 mm. Das Durchschnittsmittel liegt bei 14 mm, und in bezug auf die Schwere des Diabetes läßt sich gar keine Gesetzmäßigkeit feststellen.

Im Gegensatz dazu bewegt sich bei den Koma-Fällen die Senkungsgeschwindigkeit nur 4mal innerhalb physiologischer Werte. Die Erhöhung ist viel ausgeprägter und steigt bis auf 62 mm an, so daß der durchschnittliche Mittelwert bei ca. 22 mm zu liegen kommt. Diese Verteilung läßt darauf schließen, daß im Coma diabeticum die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ganz allgemein mäßig bis stark beschleunigt ist, und die Fälle, bei denen dies nicht zutrifft, eine Hemmung dieser Tendenz erfahren durch andere einwirkende Faktoren, und zwar in erster Linie infolge der Hämokonzentration.

5. Die Elektrolyte.

In diesem Zusammenhang müssen auch die übrigen blutchemischen Untersuchungen berücksichtigt werden, weil der Elektrolytstoffwechsel beim Diabetes mellitus und vor allem im Coma

TABELLE VI.
Blutchemische Untersuchungen beim Diabetes mellitus.

		Gruppe 1 (32 Fälle)	Gruppe 2 (32 Fälle)	Total
Gesamt-Eiweiß	normal	11	4	15
	erniedrigt	6	5	11
	erhöht	2	6	8
Weltmann-Band	normal	—	2	2
	verkürzt	8	5	13
	verschleiert	13	13	26
	verbreitert	10	8	18
Cadmium-Reaktion	normal	20	16	36
	vermindert	4	—	4
	vermehrt	—	7	7
Senkungs-Reaktion	normal	7	4	11
	beschleunigt	25	28	53
Hanger-Test	negativ	10	6	16
	positiv	9	3	12
Alkali-Reserve	normal	13	—	13
	erniedrigt	4	32	36
Serum-Calcium	normal	4	6	10
	erniedrigt	2	1	3
	erhöht	5	4	9
Serum-Kalium	normal	5	6	11
	erniedrigt	—	1	1
	erhöht	—	2	2
Chloride	normal	6	9	15
	erniedrigt	1	3	4
	erhöht	1	7	8
Anorg. Phosphate	normal	3	—	3
	erniedrigt	3	—	3
	erhöht	6	10	16
Prothrombin-Konz.	normal	10	11	21
	erniedrigt	—	—	—
Bilirubin	normal	27	27	54
	erhöht	—	—	—
Rest-Stickstoff	normal	29	18	47
	erhöht	3	14	17
Gesamt-Cholesterin	normal	5	2	7
	erhöht	5	3	8

diabeticum tiefgreifende Veränderungen erfährt, die wesentlich die Blutproteine zu beeinflussen vermögen. Aus diesem Grunde seien diese Werte an dieser Stelle in der Tab. VI angeführt.

Aus dieser tabellarischen Übersicht sind auch die Veränderungen der Bluteiweißkörper in ihrer Verteilung auf beide Gruppen ersichtlich, die gleich wie in den erwähnten Reaktionen auch im Kephalin-Cholesterin-Test nach Hanger zum Ausdruck kommen.

Wie zu erwarten war, finden sich in der Gruppe 2 bei der Alkali-Reserve ausschließlich stark erniedrigte Werte, die bis zu 7,0 Vol% CO₂ hinuntersteigen. In der ersten Gruppe hält sich die verminderte Reserve hart an der unteren Grenze der Norm. Das analoge Verhalten der anorganischen Phosphate läßt sich aus der Tatsache erklären, daß diese neben der Kohlensäure auch ein wichtiges Glied im Puffersystem des Blutes darstellen.

Bei beiden Abteilungen sind die Calcium-Werte ungefähr in der Hälfte der Fälle normal. Die pathologischen Werte sinken bis 8,4 oder steigen bis 11,8 mg% hinauf. Der Natriumchloridspiegel im Blut und der Rest-Stickstoff zeigen deutliche Parallelität in den Fällen, wo beide Bestimmungen gleichzeitig ausgeführt wurden. Jeder Patient mit stark erhöhtem Rest-Stickstoff zeigte auch einen vermehrten Gehalt des Blutes an Natrium- und Chlorionen. Eine Verminderung mäßigen Grades wurde nur in 4 Fällen bestimmt.

Die Prothrombinkonzentration nach Quick und das Bilirubin waren durchwegs im Normalbereich, schon deshalb, weil alle Fälle, die auf eine Leberstörung auch nur verdächtig waren, ausgeschlossen wurden, damit nicht eine hepatogen entstandene Dysproteinämie zu Unsicherheiten in der Beurteilung führen könne.

Die Hypercholesterinämie war, wo sie festgestellt wurde, nur mäßigen Grades (Gesamtcholesterin bis zu 300 mg%), und auch dort fehlten die klinischen Zeichen einer Arteriosklerose.

Für die Beurteilung der Dysproteinämie in ihrer Stärke sind die verschiedenen Blutreaktionen einander nicht gleichwertig. So fällt eine ausgesprochene Hyperproteinämie viel mehr ins Gewicht als die Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten, und man kann diese Reaktionen, nach dem Vorschlag von *Pelaez Redondo* (15), ihrer Dignität nach in folgender Weise einteilen:

I. Gesamteiweiß- bestimmung	II. Weltmann-Band Cadmium-Reaktion Senkungs-Reaktion	III. Kephalin-Cholesterin-Test Takata-Reaktion Bilirubin, Quick Elektrolyte
--------------------------------	--	--

Mit Hilfe dieser drei Gruppen gewinnt man ein Kriterium zur quantitativen Beurteilung des Dysproteinämie.

Euproteinämie: Alle Reaktionen aus I. und II. normal.

Starke Dysproteinämie: 1. Gesamteiweiß unter 6,0 oder über 8,0 g%.
2. Gesamteiweiß zwischen 6,0—6,5 oder 7,5—8,0 g%
+ Reaktionen aus II. stark pathologisch.
3. Reaktionen aus II. und III. stark pathologisch.

Mäßige Dysproteinämie: Alle übrigen Fälle.

In Anwendung dieses Unterteilungsprinzipes finden wir eine mäßige oder starke Dysproteinämie bei allen hier berücksichtigten Patienten, mit Ausnahme eines einzigen Falles. Beim unkomplizierten Diabetes stehen dabei die mäßigen Grade im Vordergrund (23 Fälle), während in der zweiten Gruppe die pathologische Verschiebung der Blutproteine in 20 von 32 Fällen als stark bezeichnet werden mußte. Der einzige euproteinämische Befund betrifft einen komatösen Patienten, der kurz nach Klinikeintritt ad exitum kam. Infolgedessen war es bei ihm nicht möglich, eine ausgiebige Bluteiweißuntersuchung durchzuführen (vgl. auch Tab. IX, S. 235).

Dieses Verhalten weist darauf hin, daß die durch unsere Methoden festgestellte Dysproteinämie sozusagen eine ständige Begleiterscheinung des Diabetes mellitus darstellt. Sie steht in direktem Zusammenhang mit der Grundkrankheit und ist nicht nur als Folge der entzündlichen Komplikationen zu betrachten.

B. Die Myokardose.

Die Myokardose macht sich subjektiv durch allgemeine Müdigkeit und Leistungsabnahme bemerkbar, und bei den geringsten Anstrengungen oder schon in Ruhe tritt leichtere Dyspnoe auf, evtl. verbunden mit Cyanose. Bei der klinischen Untersuchung findet man neben der Blutdruckabnahme und dem schlecht gefüllten Puls in der Hauptsache leicht nachweisbare Herzsymptome, wie Frequenzänderungen, Abschwächung, Spaltung und Unreinheit der Töne, ferner Galopprrhythmus usw. Diese Symptome, als Ausdruck der Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen im Herzen, sind in ihren verschiedenen Abstufungen am besten und einfach-

sten im EKG zu erfassen und kommen meistens auch in den Veränderungen der Nachschwankung zum Ausdruck. Für die Diagnose des Myokardose-Syndromes ist deshalb das EKG von ausschlaggebender Bedeutung, denn es vermag in subtiler Weise das pathologische Geschehen schon in jenen Stadien zu erfassen, in denen Perkussion und Auskultation noch keine Abweichungen vom Physiologischen nachzuweisen vermögen. Eine ausgiebige Brustwandexploration mit den Ableitungen V_1 — V_6 ist dabei ganz besonders aufschlußreich.

Ein Vergleich der Symptomatologie des Diabetes mellitus und der Myokardose zeigt, daß die subjektiven Krankheitszeichen bei beiden dieselben sind. Müdigkeit, Leistungsabnahme und Senkung des Blutdruckes deuten somit in unseren Fällen noch nicht mit Sicherheit auf das Vorliegen einer Myokardose, und wir sind deshalb für ihre Diagnose auf die Herzsymptomatologie angewiesen. Dabei treten die spärlichen Befunde der Perkussion und Auskultation, der Durchleuchtung und des Röntgenbildes an Bedeutung hinter den Veränderungen im EKG zurück, die uns erlauben, das gesuchte Syndrom mit Sicherheit zu diagnostizieren.

1. Kreislaufbefunde.

Die Verteilung der pathologischen Herz- und Kreislaufbefunde sind in Tab. VII aufgeführt, gesondert für die unkomplizierten Diabetes- und für die komatösen Fälle.

TABELLE VII.

Herz- und Kreislaufbefunde.

	Gruppe 1 (32 Fälle)	Gruppe 2 (32 Fälle)	Total
Auskultation des Herzens:			
Systol. Geräusch über der Spitze	4	9	13
Gespaltener 2. Ton	3	—	3
Akzentuation des 2. Tones	2	2	4
Abschwächung der Herztöne	15	10	25
Durchleuchtung und Röntgenbild:			
Verbreiterung nach links	4	2	6
Verbreiterung nach rechts	—	1	1
Verbreiterung nach links und rechts	3	3	6
Blutdruck:			
systolisch unter 100 mm Hg	7	10	17
diastolisch unter 60 mm Hg	2	7	9
Ödeme oder Lungenstauung	—	—	—

Die Befunde der Auskultation sowie die Verbreiterung der Herzkonturen bei der Durchleuchtung und im Röntgenbild kommen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Myokardose zum Vorschein. Bei den schweren, komatösen Fällen der Gruppe 2 sind systolische Geräusche, über der Spitze oder über dem ganzen Herzen häufiger als beim unkomplizierten Diabetes zu hören. In der ersten Gruppe manifestiert sich der Herzschaden auskultatorisch eher in einer Abschwächung der Herztöne.

Der Blutdruck zeigt systolisch und diastolisch sehr niedrige Werte (systolisch schwankend zwischen 80 und 135 und diastolisch zwischen 40 und 90 mm Hg), dies vor allem im Coma diabeticum, wo eine allgemeine Hypotonie, welche Blutdruck, Muskulatur und Augenbulbi betrifft, zu finden ist. Jene Fälle, in denen die Hypertonie im Gefolge der Glomerulosklerose erscheint, wurden schon bei der Auslese der Patienten weggelassen, wie auch alle Fälle mit peripheren Ödemen und mit Lungenstauung und vor allem jede Koronarsklerose, um eine andere, vaskuläre Genese der Herzstörung auszuschalten.

2. EKG-Veränderungen.

Die Veränderungen der EKG-Kurven durch die Myokardose sind mannigfacher Art und können alle Abschnitte betreffen. Die

TABELLE VIII.
EKG-Veränderungen.

	Gruppe 1 (32 Fälle)	Gruppe 2 (32 Fälle)	Total
Rhythmusstörungen:			
Tachykardie	4	15	19
Bradykardie	8	1	9
Sinusarrhythmie	5	3	8
Dissoziation	—	1	1
Vorhof-Extrasystolie	—	1	1
Ventrikel-Extrasystolie	—	2	2
P-Veränderungen:			
hoch spitz, zweihöckerig, biphasisch	8	14	22
Verlängerte Überleitungszeit ($> 0,2''$)	—	1	1
Verlängerte QRS-Dauer ($> 0,1''$)	1	—	1
ST-Abweichung von der Isoelektrischen	9	13	22
T-Veränderungen:			
in mindestens 2 Extremitätenabl.	14	25	39
in den Thoraxabl. (bes. V_2 und V_4)	19	25	44
Auftreten einer U-Welle	1	3	4
Verlängerung der QT-Dauer	6	18	24
Vorfall des 2. Herztones	—	10	10

Abweichungen von der Normalkurve, die in unserem Beobachtungsgut festgestellt wurden, sind in Tab. VIII aufgezeichnet.

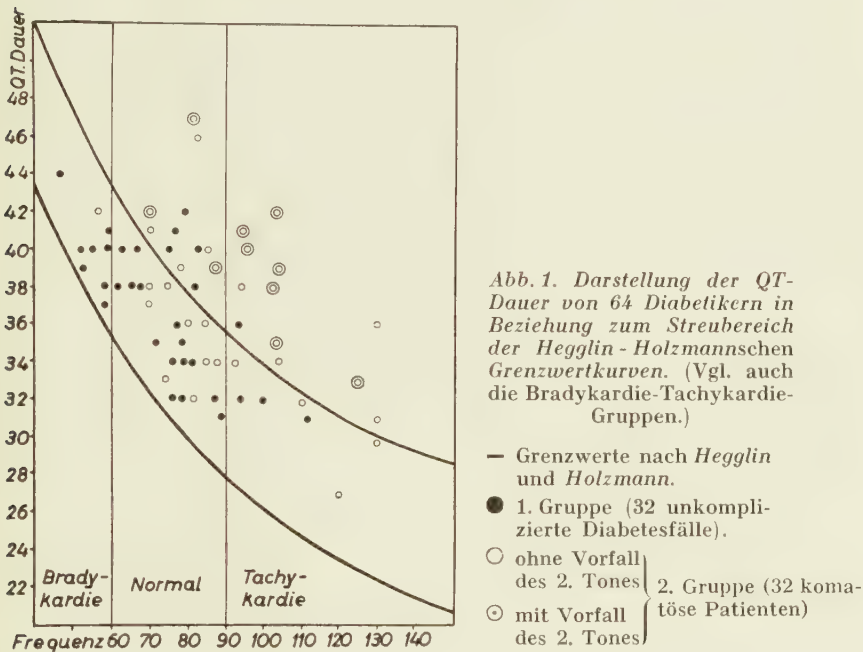
Als Tachykardie wurde eine Frequenz über 90/Min. bezeichnet, und eine solche unter 60/Min. galt als bradykard. Etwas mehr als die Hälfte der Gesamtfälle zeigt einen normalen Sinusrhythmus. Die Tachykardie ist vor allem im diabetischen Koma zu finden, wo die Frequenzen bis auf 130/Min. stiegen und nur 1mal eine Bradykardie vorlag. Letztere ist bei den unkomplizierten Diabetes-Fällen viel häufiger anzutreffen, und die kleinste dabei registrierte Frequenz betrug 47 Schläge/Min. (vgl. auch Abb. 1, S. 233). Was die Arrhythmie betrifft, so spielt bei ihrer Entstehung in unseren Fällen nicht nur die Myokardose eine Rolle, da infolge der großen Kußmaulschen Atmung auch eine respiratorische Genese in Frage kommt. Eine Dissoziation wurde nur bei einem Patienten nachgewiesen; die P-Zacken folgten einander mit einer Frequenz von 154/Min., während die Kammerkomplexe eine solche von 130/Min. aufwiesen.

Veränderungen an der Vorhofzacke, der Überleitungszeit und der Initialschwankung wurden nur selten festgestellt. Hingegen bildeten die Abweichungen an der Nachschwankung den häufigsten pathologischen Befund der EKG-Kurven. Dabei zeigte es sich, daß die klassischen Extremitätenableitungen bei weitem nicht immer genügen, denn es finden sich Fälle, bei denen nur eine genaue Brustwandexploration mit den Ableitungen V_1 — V_6 den sog. «Herzmuskelschaden» aufzudecken vermochten.

Im Verlaufe der Myokardose flacht sich die normalerweise «geschwungene» T-Zacke zunächst ab und wird bogenförmig ausgezogen. In ausgesprochenen Fällen wird sie sogar verstrichen oder biphasisch, bei vorausgehender leichter Hebung oder Senkung der ST-Strecke. Zusätzlich, aber nicht immer, besteht dabei eine Verlängerung von QT, wobei diese hauptsächlich die T-Welle betrifft. Diese Amplitudenverminderung, mit breitem, bogenförmigem Verlauf ist sehr charakteristisch, und öfters folgt auf diese «Stoffwechsel-T-» noch eine U-Welle.

Im Coma diabeticum tritt in schweren Fällen mit starker QT-Verlängerung ein Vorfall des zweiten Herztones auf, und das EKG erhält dann jenes Aussehen, das Hegglin (8) bei der sog. «energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz» beschrieben hat. Dieser Vorfall kommt aber nicht in allen Fällen mit Verlängerung der QT-Dauer zum Vorschein, sondern nur dann, wenn zusätzlich Elektro-

lytverschiebungen zu finden sind. Dieses Verhalten wird auch in der Tatsache deutlich, daß bei den unkomplizierten Fällen der Gruppe 1, trotz gelegentlicher QT-Verlängerung, nicht ein einziges Mal ein Vorfall des zweiten Tones gefunden wurde, wohl aber in jenen komatösen Fällen, bei denen neben der Verlängerung der QT-Dauer zusätzlich eine starke Störung des Ca-, K- oder NaCl-Spiegels im Blut zu finden war. Deshalb kann man die energetisch-dynamische Herzinsuffizienz (*Hegglin*) als einen Spezialfall der Myokardose betrachten, bei dem neben der Dysproteinämie auch der Elektrolytstoffwechsel beträchtlich gestört ist.



Diese Verhältnisse sind in Abb. 1 aufgezeichnet, die auch deutlich die Tendenz zur QT-Verlängerung aufzeigt. In keinem Fall konnte eine Verkürzung der QT-Dauer gefunden werden.

In den Fällen, wo eine Hypocalcämie bei der Verlängerung von QT im Spiele ist, betrifft diese meistens die ST-Strecke. In unserem Beobachtungsgut ist dieser Einfluß allerdings gering, denn nur bei 3 Patienten auf 22 Fälle wurden verminderte Calcium-Blutwerte gefunden. Es ist bekannt, daß auch eine Hypokaliämie die QT-Dauer verlängern kann. Hier findet man neben der

Amplitudenverminderung von T noch die Verlängerung der ST-Strecke (*Mach*, 11). Bei der Behandlung des Coma diabeticum durch große Infusionen ist die Möglichkeit der Entstehung einer Hypokaliämie gegeben, die durchaus bei der Ausbildung des typischen «Stoffwechsel-EKG» mithelfen kann. In unseren Fällen wurde aber der Kaliumspiegel im Blut nur 1mal unter 9 Bestimmungen mit 13,1 mg% erniedrigt gefunden.

Weil die pathologischen EKG-Befunde im Einzelfall mehr oder weniger abgestuft sind, besteht die Möglichkeit, eine Einteilung der Myokardose ihrem Grade nach vorzunehmen. Als Trennungsprinzip dient dabei folgendes:

Normal:	EKG ohne pathologische Veränderungen. Zeitliche Verhältnisse im Bereiche der Norm.
Leichter Grad der Myokardose: (mäßige Myokardose)	Nachschwankung abgeflacht oder ganz verstrichen in mindestens 2 Extremitätenableitungen oder mindestens in einer Brustwandableitung V_2 bis V_6 .
Starker Grad der Myokardose: (starke Myokardose)	Neben der deutlichen T-Abflachung («Stoffwechsel-T») wie bei der mäßigen Myokardose noch eine Verlängerung der QT-Zeit, mit oder ohne Vorfall des zweiten Herztones.

Damit erhalten die EKG-Kurven in unserer Einteilung das Aussehen, wie in Abb. 2 aufgezeichnet.

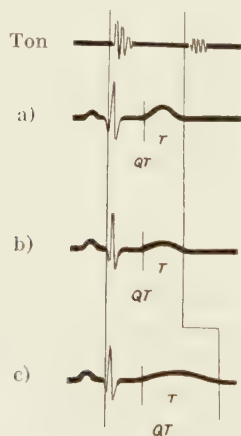


Abb. 2. Ableitung I als Beispiel der Abstufungen der EKG-Veränderungen bei der Myokardose: a) Normales EKG, b) mäßige Myokardose, c) starke Myokardose.

In Anwendung dieses Einteilungsprinzips erhalten wir im Gesamt-Beobachtungsgut 14 Fälle mit normalen EKG-Kurven. Bei den restlichen Patienten finden wir das Vorliegen einer mäßig ausgebildeten Myokardose besonders bei den unkomplizierten

Diabetes-Fällen der Gruppe 1, während die starken Formen hauptsächlich in der zweiten Gruppe der komatösen Patienten zu finden sind (vgl. auch Tab. IX, S. 235).

Diskussion.

In unserem Beobachtungsgut von 64 Fällen, das von den leichten Diabetikern nur 6 enthält, bildeten die schweren Formen die Mehrzahl, wobei die Hälfte der Gesamtfälle in komatösem Zustande auf die Klinik kam. Unter all diesen Fällen zeigte nur 1 Patient eine Euproteinämie, und bei 14 Fällen waren keine Veränderungen der EKG-Kurven vorhanden. Hingegen zeigte die erste Gruppe Dysproteinämien und Myokardosen vor allem mäßigen Grades, während die stärksten Abweichungen von der Norm in bezug auf Bluteiweißstörungen und Herzscheiden bei den Koma-Fällen der Gruppe 2 vorlagen. Die genauere Verteilung ist aus Tab. IX ersichtlich.

TABELLE IX.

Grade des Diabetes, der Dysproteinämie und der Myokardose bei 64 Diabetikern.

	Gruppe 1 (32 Fälle)	Gruppe 2 (32 Fälle)	Total
Leichter Diabetes	6	—	6
Mittelschwerer Diabetes	12	—	12
Schwerer Diabetes	14	32	46
Euproteinämie	—	1	1
Mäßige Dysproteinämie	23	11	34
Starke Dysproteinämie	9	20	29
Normales Herz	10	4	14
Mäßige Myokardose	13	6	19
Starke Myokardose	9	22	31

Daraus geht hervor, daß die Dysproteinämie und das Syndrom der Myokardose, sowohl beim unkomplizierten Diabetes mellitus wie auch im Coma diabeticum ein häufig zu erhebender Befund sind, sofern man sie nur sucht. Die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus- und Bluteiweißkörper- oder pathologischem EKG-Befund sind nicht zufälliger Art, sondern ihre Übereinstimmung, die in Tab. X zum Ausdruck kommt, vermag ihre kausalen Zusammenhänge genügend zu erhärten.

Die leichten Fälle von Diabetes mellitus zeigen nur leichte Bluteiweißveränderungen und normale oder wenig pathologische

TABELLE X.

*Beziehungen der Bluteiweiß- und EKG-Veränderungen
zum Grade des Diabetes mellitus.*

Diabetes mellitus	Gruppe 1 (32 Fälle)			Gruppe 2 (32 Fälle) schwer	Total (64 Fälle)		
	leicht	mittel- schwer	schwer		leicht	mittel- schwer	schwer
Euproteinämie	—	—	—	1	—	—	1
Mäßige Dysproteinämie	6	11	6	11	6	11	17
Starke Dysproteinämie	—	1	8	20	—	1	28
Normales Herz	3	4	2	4	3	4	6
Mäßige Myokardose	3	7	3	6	3	7	9
Starke Myokardose	—	1	9	22	—	1	31

EKG-Kurven. Bei den mittelschweren Diabetes-Fällen treten die schweren Formen der Dysproteinämie und der Myokardose nur in einem Fall auf und bilden dann beim schweren Diabetes der ersten Gruppe und auch beim Coma diabeticum bei weitem die Mehrzahl. Vollständige Übereinstimmung des Grades des Diabetes mit dem Grade der Bluteiweiß-Störung findet sich 39mal, mit dem Grade der Myokardose bei 41 von 64 Fällen. Werden aber auch jene Fälle berücksichtigt, wo die Abweichung nur 1 Grad beträgt, so ist bei den Blutproteinen die Konkordanz vollständig mit Ausnahme eines einzigen Falles. Bei den EKG-Veränderungen stimmen sie 58mal überein.

Nicht nur zum Diabetes mellitus weisen Dysproteinämie und Myokardose Beziehungen auf, sondern auch untereinander lassen sich Zusammenhänge erkennen, wie aus Tab. XI hervorgeht.

Die Konkordanz ist auch in dieser Gegenüberstellung sehr deutlich. Im ganzen sind 63 Dysproteinämien vorhanden, und nur 14 davon zeigen ein normales elektrokardiographisches Kurvenbild. Andererseits finden wir unter den 50 Myokardosen, die im Gesamt-Beobachtungsgut vorhanden sind, in allen Fällen außer einem mäßige bis starke Störungen der Blutproteine. Die entsprechenden, mäßig ausgebildeten oder schweren Formen stimmen 43mal vollkommen überein. In weiteren 17 Fällen variiert die Konkordanz um 1 Grad, so daß nur 4 von insgesamt 64 Fällen eine eigentliche Diskrepanz aufzeigen. Durch Anwendung mehrerer und feinerer Methoden würde die Übereinstimmung vielleicht noch augenfälliger werden, aber auch schon diese Zahlen vermögen deutlich die ursächlichen Zusammenhänge zwischen Dysproteinämie und Myokardose aufzudecken.

TABELLE XI.

Beziehungen der Bluteiweiß-Veränderungen zu den EKG-Befunden.

		Eupro-	Bluteiweißkörper mäßige Dyspro-	starke Dyspro-	Total
		teinämie	teinämie	teinämie	
EKG	normal	—	11	3	14
	mäßig verändert	—	18	1	50
	stark verändert	1	5	25	
	Total	1	63		

Setzen wir die Grade des Diabetes mellitus, der Dysproteinämie und der Myokardose in Abhängigkeit mit der verfloßenen Zeit seit der erstmaligen Erfassung des Diabetes, so erhalten wir die Verhältnisse, die in Tab. XII wiedergegeben sind.

TABELLE XII.

Beziehungen der Grade des Diabetes, der Dysproteinämie und der Myokardose zur Dauer seit der erstmaligen Erfassung des Diabetes.

Dauer in Jahren	0—1	1—5	6—10	11—15	16—20
Leichter Diabetes	2	3	1	—	—
Mittelschwerer Diabetes	2	6	3	1	—
Schwerer Diabetes	14	16	11	4	1
Euproteinämie	—	—	1	—	—
Mäßige Dysproteinämie	9	16	7	2	—
Starke Dysproteinämie	9	9	7	3	1
Normales Herz	5	4	5	—	—
Mäßige Myokardose	3	10	3	3	—
Starke Myokardose	10	11	7	2	1

Auch hier besteht eine gewisse Konkordanz, in dem Sinne, daß leichte Diabetesfälle, Euproteinämie und normale EKG-Kurven nur bei einer Dauer des Diabetes unter 10 Jahren vorhanden sind. Die mäßigen Formen aller drei Abteilungen übersteigen in unserem Beobachtungsgut nie das 15. Jahr, das nur von den schweren Formen überschritten wird. Diese Betrachtungsweise ist aber nur annähernd richtig, weil die zeitliche Dauer des Diabetes im Einzelfall nur ungenau bestimmt werden kann, da Beginn und Erfassung der Stoffwechselstörung nicht auf den gleichen Zeitpunkt zu fallen brauchen. Für unsere Untersuchung ist dies bedeutungslos, weil das Ausmaß der Grundkrankheit viel eher als ihre Dauer den Ausschlag gibt.

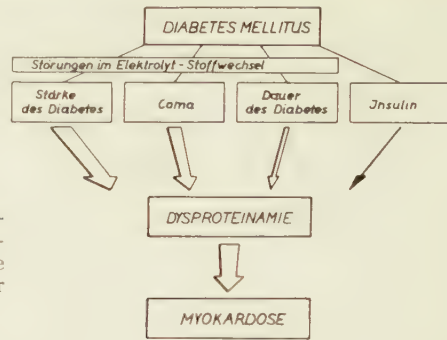


Abb. 3. Schema der Pathogenese der diabetogenen Myokardose. (Die Dicke der Pfeile entspricht der Bedeutung der einzelnen Faktoren.)

Vorliegende Befunde und ihre aufgezeigten Zusammenhänge sprechen deutlich für die in der Fragestellung dieser Arbeit gemachte Annahme, wonach die Myokardose als fakultative Komplikation eines länger dauernden Diabetes mellitus, auf dem Wege über die Dysproteinämie, auftreten kann. Das Ausmaß und die Dauer der Dysproteinämie entscheiden über den Grad der Myokardose. Die Dysproteinämie beim Diabetes mellitus wird in bezug auf das Ausmaß durch mehrere Faktoren, die sich zum Teil überschneiden, in wechselndem Maße beeinflusst. Ganz besonders ist die Stärke des Diabetes mellitus maßgebend, und die beträchtlichen Störungen im Elektrolytstoffwechsel, die ihren Höhepunkt im Coma diabeticum erreichen, vermögen den Zustand der Bluteiweißkörper viel deutlicher zu beeinflussen als die Dauer der Grundkrankheit. Aber auch eine fortdauernde und intensive Insulinzufuhr vermag das Gleichgewicht der Euproteinämie zu stören und eine Myokardose zu erzeugen, wie Akert (1) bei einem Schizophrenen, der mehrere Insulinkuren durchmachte, histologisch nachweisen konnte. Diesen Weg brauchten wir in unserem Beobachtungsgut nicht besonders zu verfolgen, denn für die Trennung der Fälle in leichte, mittelschwere und schwere Diabetiker nahmen wir gerade die verabreichte Insulinmenge als Kriterium an. In Abb. 3 sind diese Verhältnisse stichwortartig aufgezeichnet.

Die Entstehung der diabetogenen Myokardose verläuft sozusagen in zwei Stufen, mit dem dysproteinämischen Zustand als Mittelglied, und ihr zunächst funktioneller Charakter bedingt ihre Reversibilität in Abhängigkeit mit der Grundkrankheit.

Zur Erläuterung dieses Verhaltens mögen zwei Beispiele dienen.

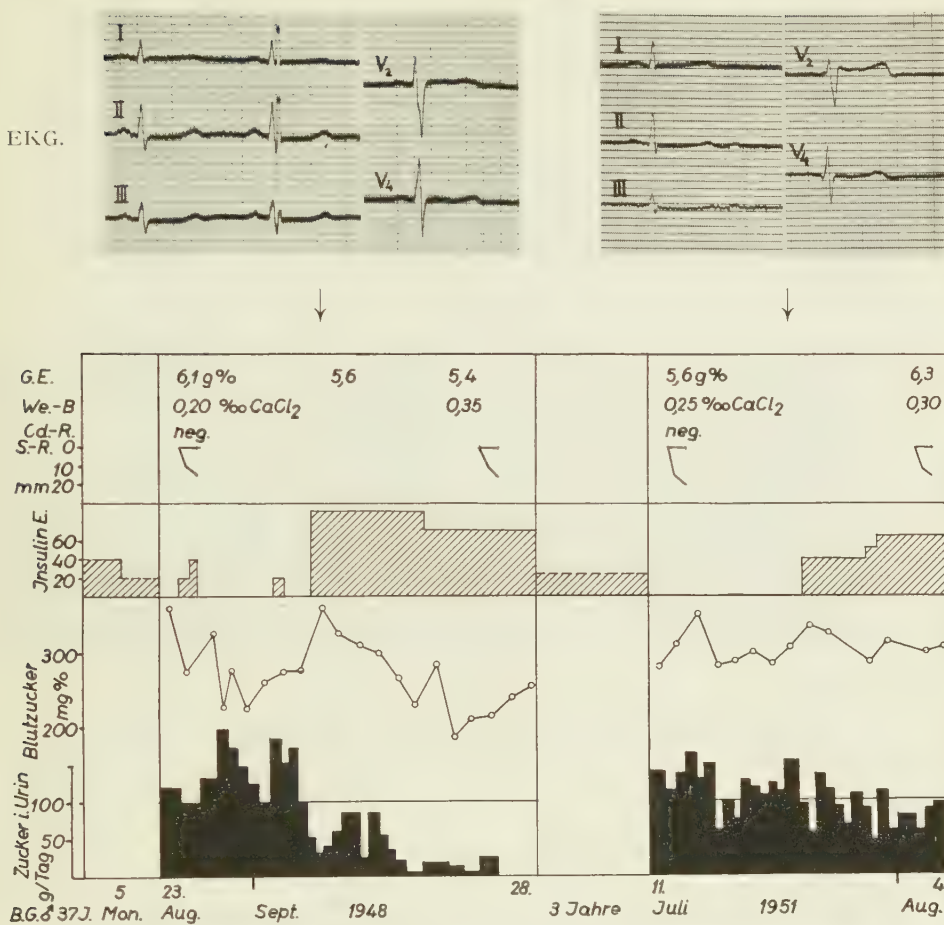


Abb. 4. Myokardose im Verlaufe eines langdauernden, in keiner Weise komplizierten Diabetes mellitus (37j. ♂) (vgl. Text).

FALL 1. B. G., ♂ 37jäh. (vgl. Abb. 4). Im März 1948 erstmalige Feststellung von Zucker und Azeton im Urin. Behandlung durch den Hausarzt mit Diät und 40 E. Insulin täglich bis 23. 8. 1948. Dann Spitaleinweisung zur Begutachtung. Ohne Insulin schwankten die Blutzuckerwerte um 300 mg% und senkten sich auch mit hohen Insulindosen nur wenig. Hingegen nahm die Zuckerausscheidung im Urin beträchtlich ab. Die zunächst mäßige Hypoproteinämie (6,1 g%) verstärkte sich im Verlaufe des Klinikaufenthaltes (5,4 g%), und das anfänglich leicht verbreiterte Weltmann-Band war bei der Entlassung leicht verkürzt. Die Cadmium-Reaktion war negativ und die Senkungs-Reaktion leicht erhöht. Das EKG zeigte einen Sinusrhythmus von 77/Min. Die QT-Dauer mit 0,41'' war verlängert, und die T-Zacken waren allgemein flach, besonders in der Ableitung I. Seit der Entlassung am 28. 9. 1948 bis zum zweiten Klinikaufenthalt am 11. 7.

1951 zur erneuten Begutachtung, keine Komplikationen durchgemacht, insbesondere keine komatösen Zustände. Die Blutzuckerwerte schwankten diesmal um 270—350 mg%, und der Pat. schied täglich 50—130 g Zucker im Urin aus. Eine Dosis von 50—60 E. Insulin pro die vermochte die Blutzuckerwerte nicht zu reduzieren. Die Hypoproteinämie war immer noch vorhanden (5,6 g%), und die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten war mäßig beschleunigt. Im EKG bestand ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 68/Min. P überall stark abgeflacht, QT mit 0,38'' nicht verbreitert. Die T-Zacke in den Ableitungen I, II und V_4 stark abgeflacht, in III ganz verstrichen. Eine U-Welle ist in II deutlich sichtbar.

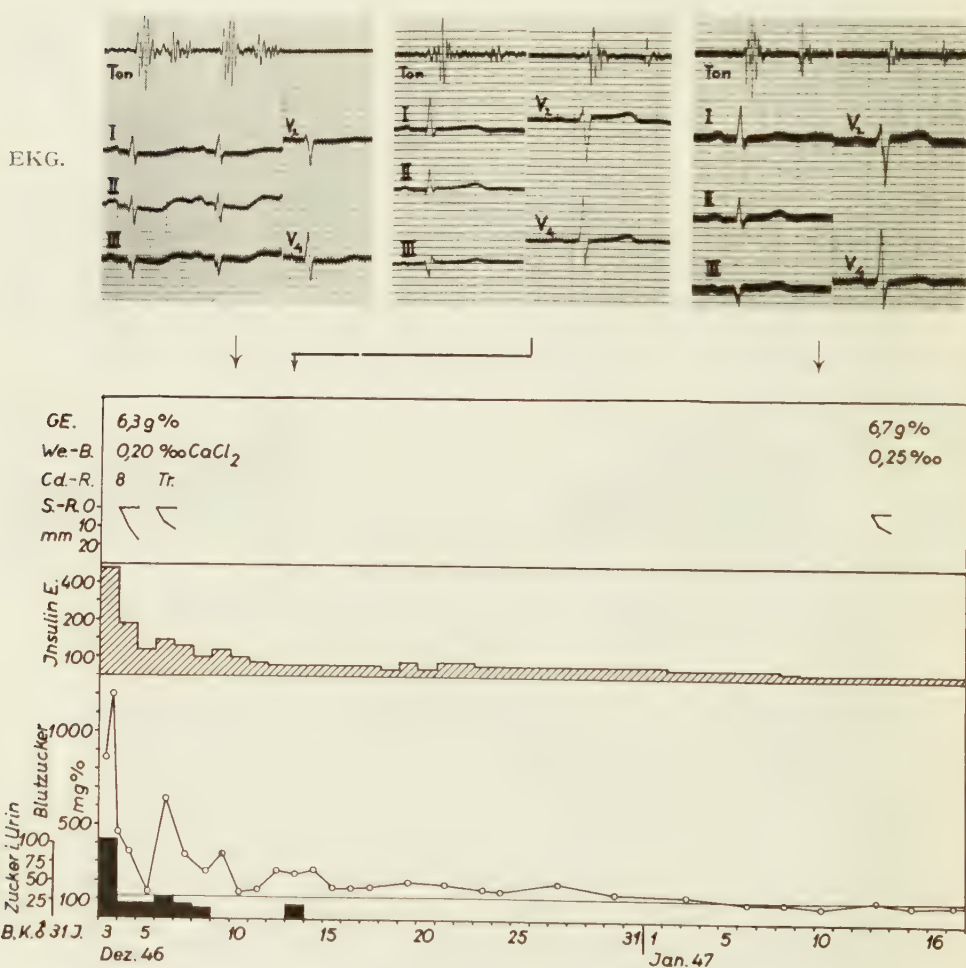


Abb. 5. Reversibilität einer starken Myokardose parallel zur Rückbildung des Coma diabeticum unter der antikomatósen Therapie (31j. ♂) (vgl. Text).

Dieses Beispiel vermag zu zeigen, wie im Verlaufe eines in keiner Weise komplizierten Diabetes eine Dysproteinämie sich einstellt, die ihrerseits zur elektrokardiographisch faßbaren Myokardose führt.

FALL 2. B. K., ♂ 31jähr. (siehe Abb. 5). Pat. wurde am 3. 12. 1946 in koma-tösem Zustand in die Klinik eingewiesen, wo ein schweres Coma diabeticum erstmals festgestellt wurde und man sofort die übliche Therapie mit hohen Insulindosen einleitete. Es bestand eine leichte Hypoproteinämie von 6,3 g%, die Senkungs-Reaktion war mäßig erhöht und das Weltmann-Band auf 0,20‰ CaCl_2 verbreitert. Die Cadmiumreaktion brauchte 8 Tropfen bis zur deutlichen Trübung. Das EKG zeigte eine Sinustachykardie mit einer Frequenz von 111/Min., und die QT-Dauer war dabei mit 0,41'' stark verlängert. Durch gleichzeitigen Vorfall des zweiten Herztones entstand das Bild der sog. «energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz». ST war gesenkt; T überall negativ bis biphasisch. Durch die Therapie konnte Pat. auf 30 E. Insulin pro die eingestellt werden. Bei der Entlassung aus der Klinik am 16. 1. 1947 war die Zuckerprobe im Urin negativ und der Blutzucker um 100 mg%. Gesamteiweiß im Blut 6,7 g%, Senkungs-Reaktion und Weltmann-Band im Bereich der Norm. Im EKG wurde die Frequenz bradycard mit 54 Schläge/Min.; die QT-Dauer stellte sich mit 0,38'' innerhalb der normalen Grenzen. Kein Vorfall des 2. Herztones, und die Höhenabnahme der T-Zacken erschien weniger ausgeprägt, aber noch immer deutlich vorhanden im Sinne einer Myokardose.

Diese Angaben zeigen deutlich, daß Dysproteinämie und EKG alle Schwankungen der diabetischen Stoffwechselstörung, auch in ihrer Rückbildung, mitmachen können.

Zusammenfassung.

1. Bei 64 unter 40 Jahre alten Diabetikern, die keine weiteren Komplikationen aufwiesen als *diabetisches Koma* in der Hälfte der Fälle, wurde bei 50 Patienten das Vorliegen einer *Myokardose* (Wuhrmann) beobachtet.

2. Mit Ausnahme eines einzigen Patienten wiesen alle eine Dysproteinämie verschiedenen Grades auf.

3. Die *Stärke der Dysproteinämie* verlief parallel dem Schweregrad des Diabetes mellitus, und es konnten deutliche Beziehungen zum Ausmaß der Elektrolytverschiebungen, die sich besonders im Coma diabeticum äußerten, gefunden werden.

4. Andererseits bestand eine weitgehende Konkordanz, nämlich in 50 von insgesamt 64 Fällen, zwischen der *Störung der Bluteiweißkörper und den elektrokardiographisch festgestellten Veränderungen im Sinne einer Myokardose*.

5. Weil in all diesen Beziehungen ein kausaler Zusammenhang erkennbar ist, betrachten wir das *Auftreten des Myokardose-Syndroms auf Grund einer Dysproteinämie als eine sehr häufige Komplikation des Diabetes mellitus und vor allem des diabetischen Koma*. Diese *diabetogene Myokardose* ist zunächst *reversibel* und spiegelt das Ausmaß der aktuellen Stoffwechselstörungen getreulich wider.

Summary.

1. In 50 of 64 diabetics aged 40 or less a myocardosis (*Wuhrmann*) was found; no patient of the whole series was suffering from any complication except for diabetic coma which occurred in one-half of the cases.

2. Except for one case, all showed dysproteinemia of various degrees.

3. The degree of dysproteinemia ran parallel to the severity of diabetic condition; definite relations were also found to the degree of electrolyte imbalance which manifested itself particularly in the diabetic coma.

4. On the other hand, in a large proportion of cases, viz. 50 of the total of 64, a marked parallelism was found between the disturbances in the blood proteins and the electrocardiographic changes establishing the presence of myocardosis.

5. Since these relations point to a causal relationship, we consider the occurrence of the myocardosis syndrome, due to dysproteinemia, as a very frequent complication of diabetes mellitus, particularly of diabetic coma. At first, this variety of myocardosis is reversible and faithfully reflects the degree of the metabolic disturbances.

Résumé.

Sur 64 cas de diabète âgés de moins de 40 ans, avec coma diabétique dans la moitié des cas, on a constaté une *myocardose* (*Wuhrmann*) chez 50 sujets. A l'exception d'un seul, ils montraient tous divers degrés de dysprotéinémie, les cas accentués correspondant aux diabétiques graves. On a, d'autre part, pu montrer une concordance du type myocardose entre les anomalies de l'ECG et celles des protéines plasmatiques.

Cette *myocardose diabétique* est réversible.

Literatur.

1. K. Akert: Schweiz. med. Wschr. 80, 1010 (1950). — 2. E. Bertram: Erg. inn. Med. J. Springer, Berlin 1932. — 3. R. Emrich: Z. klin. Med. 148, 279 (1951). — 4. Eschbaum: Med. Klin. 1927, 945. — 5. A. F. Essellier, R. L. Jeanerret und B. J. Koszewski: Erg. inn. Med. Bd. 3. J. Springer, Heidelberg 1951 (im Druck). — 6. E. Frank: Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels. B. Schwabe, Basel 1949. — 7. Ginsburg: Wien. Klin. Wschr. 1927, 189. — 8. R. Hegglin: Klinik der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz. S. Karger, Basel 1947. — 9. F. Lasch: Med. Klin. 1950, 1529; Dtsch. Arch. klin. Med. 198, 486 (1951). — 10. E. Lyon: Act. med. Oriental. 10, 130 (1951). — 11. E. Mach: Praxis 38, 353 (1949). — 12. S. Niggli: Cardiologia 17, 29 (1950). — 13. Nitzescu und Missir: C. r. biol. 97, 1107 (1927). — 14. M. Oppenheim: Schweiz. med. Wschr. 80, 795 (1950). — 15. J. Pelaez Redondo: Helv. med. Acta 18, 204 (1951). — 16. J. Pomeranze: Gastroenterology 17, 226 (1951). — 17. Remen: Klin. Wschr. 1931, 2131. — 18. Wisselinck: Münch. med. Wschr. 1929, 1373. — 19. F. Wuhrmann und Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. B. Schwabe, Basel 1952, 2. Aufl. — 20. F. Wuhrmann: Schweiz. med. Wschr. 80, 715 (1950). — 21. F. Wuhrmann: Praxis 40, 117 (1951). — 22. F. Wuhrmann: Ärztl. Forsch. 5, I/153 (1951). — 23. K. Mellinghoff, O. Classen, M. Kienitz und A. v. Wildemann: Klin. Wschr. 29, 708 (1951). — 24. Greif, St., und E. Moro: Wien. klin. Wschr. 1951, 810.
-

Curriculum vitae.

Am 17. Dezember 1923 wurde ich in Trun (Graubünden) geboren, wo ich die Primarschule besuchte. Nach einem einjährigen Aufenthalt in Walterswil, zur Erlernung der deutschen Sprache, war ich 7 Jahre lang Gymnasiast in Disentis/Mustèr und erwarb dort 1944 das Maturitätszeugnis. Die vorklinischen Semester mit dem ersten und zweiten Propaedeuticum absolvierte ich in Fribourg, die klinischen Semester an der Universität Zürich. Hier bestand ich im Herbst 1950 das Staatsexamen.